

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/028698 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

A61K 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP02/10743

(22) Internationales Anmeldedatum:

25. September 2002 (25.09.2002)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

101 47 414.8 26. September 2001 (26.09.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: STEFFENS, Klaus-Jürgen [DE/DE]; Homelsheimstrasse 9, 53359 Rheinbach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHROEDER, Rudolf [DE/DE]; Bachstrasse 74, 56333 Winningen (DE).

(74) Anwalt: HAMM, Volker; Maiwald Patentanwalts GmbH, Ballindamm 37, 20095 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR PRODUCING GRANULATES THAT COMPRIZE AT LEAST ONE PHARMACEUTICAL ACTIVE SUBSTANCE

WO 03/028698 A2

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR HERSTELLUNG VON GRANULATEN UMFASEND MINDESTENS EINEN PHARMAZEUTISCHEN WIRKSTOFF

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing granulates that comprise at least one pharmaceutical active substance according to which the powder to be granulated is introduced into an extruder. A granulated material is formed by adding granulating liquid and is compacted by transverse forces. A gas or a gas mixture can be optionally introduced into the compacted granulated material in order to render the granulated material porous.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Granulaten umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, bei dem das zu granulierende Pulver in einen Extruder eingebracht wird, durch Zugabe von Granulierflüssigkeit eine Granuliermasse gebildet wird, die durch Scherkräfte kompaktiert wird. Optional kann in die kompaktierte Granuliermasse ein Gas oder Gasgemisch eingeleitet werden, um der Granuliermasse Porosität zu verleihen.

Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von Granulaten umfassend mindestens
einen pharmazeutischen Wirkstoff

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Granulaten umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, eine Vorrichtung zur Herstellung solcher Granulate sowie mittels dieser Verfahren und Vorrichtungen hergestellte Granulate.

Unter Granulieren versteht man das Überführen von Pulverteilchen in Granulkörner, was vor allem zur Konfektionierung von Arzneiformen in der pharmazeutischen Industrie, aber auch für die Düngemittelindustrie und die Kunststoffindustrie wichtig ist. Im pharmazeutischen Bereich werden Granulate zum einen als selbstständige Arzneiformen, die gegenüber Pulvermischungen besser eingenommen werden können und zum anderen als Zwischenprodukt bei der Füllung von Arzneimittelkapseln und der Tablettierung verwendet, wobei unter Verringerung der Oberfläche der Pulvermischung besser fließende Schüttgüter erhalten werden, die sich im Vergleich zu Pulvern zu mechanisch festeren Komprimaten verpressen lassen. Granulate weisen in der Regel die Vorteile eines definierten Schütt- und Fließverhaltens, einer verminderter Tendenz zur Entmischung und einer verbesserten Benetzbarkeit der Wirk- und Hilfsstoffe auf.

Das Granulieren erfolgt entweder auf trockenem, zumeist jedoch auf feuchtem Wege. Bei feucht hergestellten Granulaten kann unterschieden werden zwischen Krustengranulaten, bei denen eine Ausbildung von Festkörperbrücken zwischen den Pulverpartikeln durch Kristallisation teilweise gelöster Pulverbestandteile oder als Lösung zugegebener Hilfsstoffe nach Verdunsten der Granulierflüssigkeit auftritt, Klebstoffgranulaten, bei denen Bindemittelbrücken durch Befeuchtung mit Lösungen meist makromolekularer Stoffe ausgebildet werden, sowie Sintergranulaten, bei denen Feststoffbrücken durch Schmelzen und anschließendes Erstarren von Bestandteilen der Pulvermischung ausgebildet werden.

Im pharmazeutischen Bereich werden für die (Feucht-)Granulierung nahezu ausschließlich die dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannten Intensivmischer und

Wirbelschichtapparaturen eingesetzt. Die Qualitätsparameter für das mittels dieser Methoden hergestellte Granulat sind vor allem die Teilchengröße bzw. deren Verteilung, die Teilchenporosität sowie die homogene Stoffverteilung. Alle drei Parameter ergeben sich bei den genannten Verfahren durch die Wahl des Gerätes und die

5 Wahl der Rohstoffe und sind nur äußerst begrenzt über die Verfahrensbedingungen zu verändern. Von besonderer Bedeutung für die Verarbeitung von Granulaten zu Tabletten ist die Porosität der Granulate, die sowohl die Tablettierbarkeit, als auch die spätere Freisetzung des Wirkstoffes aus den Granulaten bzw. den daraus hergestellten Tabletten beeinflusst. Die Porosität von Granulaten lässt sich mittels vorbekannter

10 Granulierverfahren kaum beeinflussen.

Ein weiteres Problem ergibt sich bei der Feuchtgranulation bei der Granulierung hydrophober Wirkstoffe, die sich von wässrigen Flüssigkeiten bei der Granulation kaum benetzen lassen. Eine homogene Stoffverteilung kann in diesem Fall nur durch eine

15 gute Bindemittelverteilung erreicht werden, für die erheblich höhere Energieeinträge bzw. erheblich höhere Flüssigkeitsmengen erforderlich sind.

Ein weiteres Problem stellt das beiden oben genannten Verfahren gemeinsame absatzweise (chargeweise) Arbeiten dar. Dieses Vorgehen birgt einerseits ein großes Risiko

20 von Inhomogenitäten zwischen den Chargen und bedingt damit einen großen Kontrollaufwand. Andererseits kann es Schwierigkeiten beim Scale-Up derart mit sich ziehen, dass sich durch die zunehmende Größe des Granulierers sowie ggf. geänderte Geometrie eine Änderung des Verhaltens der Granulermischung und damit auch ein geändertes Verhalten der resultierenden Granulate ergibt.

25 Es wäre daher wünschenswert, über ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Granulaten zu verfügen, das eine intensive Durchmischung der zu granulierenden Mischungen ermöglicht und/oder die Herstellung von Granulaten mit einer gewünschten, vordefinierten Porosität ermöglicht.

30 Ein solches Verfahren und eine Vorrichtung zu dessen Ausführung werden durch die unabhängigen Ansprüche gemäß der vorliegenden Anmeldung definiert. Die abhängi-

gen Ansprüche definieren vorteilhafte Ausführungsformen des Verfahrens und der Vorrichtung gemäß der Erfindung.

Überraschend wurde gefunden, dass unter Verwendung einer – speziell modifizierten

5 – Extrusionsanlage Granulate umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff mittels eines Verfahrens hergestellt werden können, bei dem insbesondere die homogene Stoffverteilung über einen in weitem Bereich einstellbaren Energieeintrag verbessert werden kann und bei dem über eine gezielte Gaseinleitung und anschließende Expansion die Porosität der Granulatteilchen gezielt eingestellt werden kann.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Granulaten umfasst grundsätzlich das Einbringen des zu granulierenden Pulvers bzw. Pulvergemisches in einen Extruder, die Zugabe von Granulierflüssigkeit zur Bildung einer Granuliermasse sowie das Kompaktieren der Granuliermasse im Extruder. Diesem Verfahren können weitere übliche Prozessschritte nachgeschaltet werden, wie Sieben, Trocknen, Zumischen

15 weiterer Bestandteile und dergleichen. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nach dem Kompaktieren der Granuliermasse im Extruder ein Gas oder Gasgemisch in die Granuliermasse eingeleitet, um der Granuliermasse Porosität zu verleihen.

20 Extrusionsanlagen wurden im pharmazeutischen Bereich bislang nur bei Schmelzprozessen, insbesondere für die Verarbeitung oder Bearbeitung von Fetten, Wachsen oder Polymeren, sowie bei der Herstellung von Pellets verwendet. Bei derartigen Extrusionsverfahren haben die im Extruder zu verarbeitenden Massen vollkommen andere physikalische Eigenschaften, als die gemäß dem vorliegenden Verfahren zu verarbeitenden Granuliermassen. Das erfindungsgemäße Verfahren kann unter Verwendung an sich herkömmlicher Extrusionsanlagen durchgeführt werden, die jedoch dadurch modifiziert sind, dass sie eine Vorrichtung zur Dosierung des zu granulierenden pulverförmigen Ausgangsstoffes sowie, im Falle des erfindungsgemäßen Feuchtgranulationsverfahrens, eine Vorrichtung zur Dosierung der zu Granulierung

25 notwendigen Flüssigkeit umfassen. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird in die Granuliermasse ein Gas eingeleitet, um der Granuliermasse Porosität zu verleihen; in diesem Fall umfasst der Extruder des weiteren eine entsprechende Vorrichtung zum Einleiten des Gases sowie

30

zur Dosierung des Gasdrucks und der Gasmenge. Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignete Extrusionsanlagen werden in den beiliegenden Figuren veranschaulicht. Dabei zeigt

5 Figur 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Extrusionsanlage gemäß einer ersten Ausführungsform, bei der keine Einleitung von Gas in die Granuliermasse erfolgt;

10 Figur 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Extrusionsanlage gemäß einer zweiten Ausführungsform, bei der eine Einleitung von Gas in die Granuliermasse erfolgt;

Figur 3 eine schematische Darstellung einer Extrusionsanlage gemäß einer dritten Ausführungsform der Erfindung mit Zellradschleusen zur Pulverdosierung;

15

Figur 4 eine Abbildung einer erfindungsgemäßen zweistufigen Extrusionsanlage gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform, bei der eine Einleitung von Gas in die Granuliermasse erfolgen kann und

20 Figur 5 eine Abbildung einer erfindungsgemäßen einstufigen Extrusionsanlage gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform, bei der keine Einleitung von Gas in die Granuliermasse erfolgt.

Wie in den Figuren 1-3 schematisch dargestellt, umfasst die Vorrichtung zur Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens grundsätzlich einen Extruder (D), eine Vorrichtung zur Feststoffdosierung (A) sowie optional eine Vorrichtung zur Dosierung der Granulierflüssigkeit (B) und eine Vorrichtung zur Gasdosierung (C). Mit (E) sind in den Figuren nachgeschaltete Prozessschritte gemeint, also solche Prozessschritte, die sich üblicherweise an die Granulierung anschließen, wie beispielsweise Sieben, Trocknen und Zumischen weiterer Bestandteile. Art und Umfang dieser nachgeschalteten Prozessschritte richten sich nach den Erfordernissen und der weiteren Verwendung des Granulats. Beispielsweise können durch Presssieben Granulatkörper einer im wesentlichen einheitlichen gewünschten Größe erhalten werden.

Bei der in den Figuren mit (A) gekennzeichneten Vorrichtung zur Feststoffdosierung kann es sich um eine gravimetrische Dosierschnecke oder eine andere geeignete Apparatur handeln, die eine definierte Zugabe der pulverförmigen Ausgangsstoffe des

5 Granulats ermöglicht. Der Ausgang des Dosierwerks mündet auf die Einzugs- schnecke eines Extruders oder, sofern vorhanden, in dessen Fülltrichter. Gemäß der in Figur 3 gezeigten Ausführungsform wird statt des zur Pulveraufgabe üblicherweise verwendeten Fülltrichters eine Zellradschleuse eingesetzt.

10 Die Vorrichtung zur Flüssigkeitsdosierung (B) dient dazu, die zur Granulierung notwendige Flüssigkeit, gegebenenfalls auch eine Klebstofflösung, über eine geeignete Einspritzvorrichtung in den Prozess einzubringen. Der Aufgabepunkt liegt vorzugsweise unmittelbar hinter der Einzugsschnecke im vorderen Bereich der Extrusionseinheit. Vorteilhafterweise sollte sie eine Erfassung der verarbeiteten Menge ermöglichen.

15 Aufbau und Art der Dosiereinheit richten sich im wesentlichen nach den Druckverhältnissen innerhalb des Extruders an diesem Punkt sowie den Eigenschaften der Granulierflüssigkeit wie Viskosität, Klebrigkeits etc.

Im Extruder (D) werden die zugegebenen Bestandteile zu einem Klebstoffgranulat

20 oder einer anderen prozessfähigen Masse verarbeitet. Der Extruder muss ein Mindestmaß an Scherkräften auf die Mischung übertragen, um eine ausreichende Dispergierleistung zu erzielen. Um eine definierte Dosierung der Bestandteile zu ermöglichen, müssen zudem bestimmte Druckverhältnisse innerhalb des Extruders vorherrschen, vor allem bei der Ausführungsform, bei der in die Granuliermasse zusätzlich ein Gas

25 eingeleitet wird, um der Granuliermasse Porosität zu verleihen. Die Druckverhältnisse im Extruder sind durch die Keile unterhalb der Figuren angedeutet. Zwischen den mit (1) und (2) gekennzeichneten Punkten (siehe Figur 2) muss ein Druckgradient mit zunehmendem Druck in Richtung auf Punkt (2) erzeugt werden, um zum einen die Dispergierung der Mischung zu erhöhen, zum anderen aber auch, um ein Rückströmen des Gases, das unmittelbar hinter der Stelle mit dem höchsten Druck bei Punkt

30 (2) zugegeben wird, zu verhindern. Daraus resultiert auch, dass unmittelbar vor der Zugabestelle eine Gasdichteabdichtung des Extruders mit Material bestehen muss. Unmittelbar dahinter muss der Massedruck wiederum gering sein, um eine Gasauf-

gabe zu ermöglichen. Gegen Ende der Extrusionsstrecke nimmt der Massedruck naturgemäß wieder zu, da dort eine Düse oder eine andere geeignete Formeinheit vorgesehen ist, um ein Ausströmen unverarbeiteten Gases zu vermeiden und die Kontaktzeit zwischen Granuliermasse und Gas zu erhöhen. Vorteilhafterweise kann der Extruder 5 gekühlt werden, so dass eine Extrusion unterhalb der für die Rohstoffe kritischen Temperaturen möglich ist. Vorteilhafterweise werden die Drehzahl des Extruders und die Extruderleistung mittels geeigneter Einrichtungen gemessen.

Im Falle einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird in die im Extruder gebildete Granuliermasse ein Gas eingeleitet, vorzugsweise Stickstoff, um der Granuliermasse Porosität zu verleihen. Bei dieser Ausführungsform ist eine Vorrichtung zur Gasdosierung (C) erforderlich, mittels der das Gas in den Prozess eingebracht wird. Sowohl der Gasdruck als auch die Gasmengen sind vorteilhafterweise über geeignete Apparaturen wie Druckminderer oder Volumenstrommesser regelbar. Der erforderliche maximale Gasdruck richtet sich nach dem Massedruck der Mischung innerhalb des Extruders am Punkt der Aufgabe des Gases sowie unmittelbar davor und an der Düse des Extruders. Der Messbereich des Volumenstrommessers richtet sich nach der Durchsatzmenge des Extruders und der erwünschten Porosität. Als Gas bietet sich Stickstoff an, jedoch ist jedes andere Gas denkbar, das die Qualität des Produktes 15 nicht negativ beeinflusst und aus sonstigen, nicht-prozessrelevanten Gründen, insbesondere unter Aspekten der Umweltverträglichkeit, vertretbar ist. 20

In Abhängigkeit von den Erfordernissen der Rohstoffe und der Ansprüche an das Produkt können auch die in den Figuren 1 und 3 dargestellten Vorrichtungen verwendet 25 werden.

In Figur 1 ist eine einstufige Extrusionsanlage schematisch dargestellt, bei der ohne Einleitung von Gas und in zuvor erwähnten Druckgradienten gearbeitet wird. Diese Konfiguration ist für sehr druck-/schersensitive Mischungen vorteilhaft, deren Granulierung auch ohne Gasdispergierung zu einem Produkt mit hinreichenden Eigenschaften führt. 30

In Figur 3 wird schematisch eine Vorrichtung dargestellt, bei der statt des zur Pulveraufgabe üblicherweise verwendeten Fülltrichters eine Zellradschleuse eingesetzt wird. Eine Begasung der Granuliermasse kann dann trotz des einstufigen Aufbaus zwischen Zellradschleuse und Einzugsschnecke des Extruders erfolgen. Um den Stickstoffausstrom 5 in der Produktseite des Extruders zu verhindern, kann entweder eine Düse eingesetzt werden, die mittels einer entsprechenden Abdichtung einen Austritt des Gases verhindert, oder, wenn auf eine Düse verzichtet werden soll, kann dort statt dessen eine weitere Zellradschleuse integriert werden. In Abhängigkeit von den Materialeigenschaften und den gestellten Anforderungen muss bei gleichzeitiger Verwendung 10 einer Düse und einer zweiten Zellradschleuse ein Druckausgleich zwischen dem Bereich der Einzugsschnecke und dem Bereich unmittelbar hinter der Düse geschaffen werden.

Unter Einsatz einer der zuvor diskutierten Vorrichtungen erfolgt die erfindungsge- 15 mäße Herstellung eines Granulats, indem das zu granulierende Pulver bzw. Pulvergemisch über die Dosierungseinheit (A) in den Extruder eingebracht wird. Bei dem Extruder handelt es sich gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform um einen Planetwalzen-Extruder. In dem Extruder wird dann eine Granuliermasse hergestellt, entweder durch Einbringen einer geeigneten Granulierflüssigkeit wie Wasser, Ethanol, Isopropanol oder dergleichen oder Mischungen dieser, bzw. durch Einbringen 20 einer Lösung von geeigneten Klebstoffen wie beispielsweise Polyvidon, Gelatine, Cellulose-Derivaten und dergleichen. Die vorgenannten Granulierflüssigkeiten und Klebstoffe sind nur beispielhaft für eine Vielzahl weiterer Substanzen, die dem Fachmann geläufig sind. Nach optionaler Begasung der Granuliermasse tritt diese als Masse 25 mit kuchenteigartiger Konsistenz aus dem Extruder aus und kann nachfolgend weiterverarbeitet werden; sie kann beispielsweise gesiebt, getrocknet und/oder mit weiteren Bestandteilen vermischt werden. Das so hergestellte Granulat kann dann als endgültige Arzneiform direkt verwendet werden oder es kann in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst werden.

30

Die Granuliereinheit des besonders bevorzugten Planetwalzen-Extruders besteht aus einer schräg verzahnten Zentralspindel (4), die als einziges Verfahrensteil direkt mit dem Antrieb verbunden und nur an der Antriebsstelle gelagert ist. Um die Zentral-

spindel herum sind 3 bis zu 7 Planetenspindeln (5) angeordnet, die eine gegenläufige Verzahnung aufweisen und zu einem hohen Grad mit der Verzahnung der Zentralspindel überlappen. Die Planetenspindeln wiederum sind nach außen hin in der Verzahnung des Mantels (6) gelagert. Somit weist dieses System frontal betrachtet große Ähnlichkeit mit einem Planetengetriebe auf.

Die Dispergierung der Bestandteile wird durch beständiges Walzen zwischen Planetenspindeln und Zentralspindel einerseits sowie durch Planetenspindeln und Mantel andererseits bewerkstelligt. Diese Flächen sind vorzugsweise temperierbar, so dass die 10 auftretende Prozesswärme direkt am Ort ihrer Entstehung abgeführt wird, was eine exzellente Temperaturkontrolle erlaubt. Der gesamte Aufbau der Granuliereinheit ist Figur 4 zu entnehmen. Das in Figur 4 abgebildete Granulationssystem besitzt einen zweistufigen Aufbau, d.h. es existieren zwei mehr oder weniger unabhängige Verfahrensschritte des oben beschriebenen Aufbaus, die lediglich durch einen Spalt von wenigen Millimetern Breite, gebildet von einem Anlauftring und der Zentralspindel, miteinander verbunden sind. Somit ergibt sich hier die Möglichkeit, zwischen erstem und 15 zweitem Verfahrensteil Gas einzudosieren, um die Produkteigenschaften bezüglich Porosität weiter beeinflussen zu können. Das Gas wird im Rahmen der Möglichkeiten des zu extrudierenden Gutes eingearbeitet und bewirkt eine Erhöhung der Porosität 20 des Produktes. Selbstverständlich kann an dieser Stelle auch eine weitere Flüssigkeit zudosiert werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, das Granulationssystem einstufig aufzubauen, wie in Figur 5 dargestellt. Dies wird erreicht durch Weglassen der ersten Granulationsstufe 25 und somit auch des mittleren Anlauftrings, was wiederum eine Begasung der Granulatmischung mit beispielsweise Stickstoff ausschließt. Die Eigenschaften der Granulate ändern sich hierdurch gegenüber dem zweistufigen Verfahren nicht maßgeblich, solange der zweistufige Vergleichsprozess ebenfalls ohne Gas betrieben wird.

30 Die Erfindung wird durch die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele weiter beschrieben.

Methoden:Granulationseinheit

Analog zu den üblichen Verfahrensschritten bei der Granulierung im Intensivmischer erfolgten Wägen, Granulieren, Trocknen und Sieben sequentiell. Die kontinuierliche Arbeitsweise bedingt eine enge Verzahnung von Pulver- bzw. Flüssigkeitsdosierung und der Granuliereinheit, wohingegen die anschließenden Prozessschritte räumlich, aber auch zeitlich getrennt voneinander erfolgen können.

10 Granulieren
Die Granuliereinheit setzte sich zusammen aus einem speziell modifizierten Planetenwalzen-Extruder (L-WE 50, Entex Rust + Mitschke GmbH, Bochum, Deutschland) mit einem ein- bzw. zweistufigen Aufbau und einem Längen/Durchmesser-Verhältnis (LD) von 8 bzw. 16. Die Pulvermischung gelangte über eine Einzugsschnecke der Länge 4D in den Extrusions- bzw. Granulierbereich, wo über einen Einspritzkanal die Granulierflüssigkeit zugegeben wurde. Beim zweistufigen Aufbau war es zudem möglich, nach 8D über einen speziellen Anlaufring Gas in das System einzubringen. Der Ring verhinderte zudem durch Materialabdichtung Einströmen des Gases entgegen der Extrusionsrichtung. Die Austrittsöffnung des Extruders ergab einen röhrenförmigen Strang mit einer Wandstärke von 1,5 mm und einem Durchmesser von etwa 30 mm.

25 Die Pulverdosierung erfolgte mittels eines Einschneckendosierers (Brabender, Duisburg, Deutschland), die Granulierflüssigkeit wurde mit einer Peristaltikpumpe gefördert (Ismatec, Zürich, Schweiz). Als Gas beim zweistufigen Aufbau wurde Stickstoff verwendet. Die gesamte Granuliereinheit wurde mit Wasser gekühlt.

Trocknen

30 Die Trocknung der granulierten Masse wurde im Vakuumtrockenschrank bei 30 °C durchgeführt. Es kann aber auch ein kontinuierlich arbeitender Trockner auf Mikrowellenbasis eingesetzt werden.

Sieben

Alle Granulatstränge wurden nach der Trocknung im BTS 100 (L.B. Bohle Maschinen und Verfahren, Ennigerloh, Deutschland) gesiebt (Siebeinsatz 1,0 mm Raspelsieb, Rührflügel Blechausführung, 1.500 Umdrehungen pro Minute)

5

Messung der Porosität

Die Porositätsbestimmung der Granulatstränge erfolgte über das Verhältnis von wahrer Volumen zu scheinbarem Volumen. Das wahre Volumen wurde im Gaspyrometer gemessen. Das scheinbare Volumen wurde bestimmt, indem die Probe mit einem gasundurchlässigen Lack bekannter Dichte überzogen wurde und der Auftrieb der so vorbereiteten Probe in Silikonöl bekannter Dichte bestimmt wurde. Unter der Annahme, dass der Lack nur an der Oberfläche der Probe verbleibt und keine Luftein schlüsse aufweist, ergibt sich das scheinbare Volumen V_S zu:

$$V_S = \frac{m_p - m_s}{\rho_s} - \frac{m_L}{\rho_L} \quad \text{Gl. (1)}$$

15 wobei m_p die Masse, ρ_p die wahre Dichte der Probe, m_L die wahre Dichte, ρ_L die wahre Dichte des Lacks, m_s das ermittelte Gewicht in Silikonöl und ρ_s die Dichte des Silikonöls ist.

Damit ergibt sich die Porosität ϵ zu:

$$\epsilon = 1 - \frac{\rho_p}{m_p V_S} \quad \text{Gl. (2)}$$

20

Granulatherstellung

Alle Feststoffkomponenten wurden als Vormischung in den Einzugsbereich dosiert.

Die Granulierung erfolgte nur mit Wasser.

25 Zur Parameterfindung der Granuliereinheit wurde zunächst bei stark erhöhtem Wassereintrag ca. 50 % des maximal zulässigen Pulvereintrages bestimmt und anschließend die Wassermenge auf ein durch Produkttemperatur und Leistungsaufnahme bestimmtes Maß begrenzt. Die Produkttemperatur sollte 60 °C nicht überschreiten und die Leistungsaufnahme sollte maximal 80 % der zulässigen Höchstgrenze betragen.

30 Die Drehzahl des Granulierers wurde auf 150 bzw. 200 Umdrehungen pro Minute

eingestellt. Anschließend erfolgte eine Trocknung des Produktes auf eine Restfeuchte von etwa 2,5 %.

Prüfung der Granulate

5 Die Granulate wurden zusätzlich durch Fließgeschwindigkeit, Schütt- und Stampfdichte und Hausnerfaktor charakterisiert. Die Fließgeschwindigkeit wurde mit Hilfe eines runden Auslauftrichters mit einer Öffnungsweite von 11 mm und Schütt- und Stampfdichte nach Ph.Eur. bestimmt.

10 Tablettenherstellung

Die Granulate wurden im Turbula-Mischer (T2C, Willy A. Bachofen, Basel, Schweiz) bei 90 Umdrehungen pro Minute unter Zusatz von Zerfallsbeschleuniger und Fließreguliermittel bzw. Schmiermittel 10 bzw. 2 Minuten lang gemischt. Die Granulatmasse betrug 400 g, das Volumen des Mischgefäßes 1250 ml. Die Verpressung der Endmischung erfolgte auf einer instrumentierten Exzenterpresse mit bikonkavem Stempelsatz, die Sollmasse betrug 400 - 430 mg.

Prüfung der Tabletten

Es erfolgte die Erstellung eines Presskraft – Bruchfestigkeits (Tensile strength) – Profils bei Presskräften im Bereich von 6 – 18 kN. Ferner wurden die Tabletten hinsichtlich Zerfallszeit und Wirkstofffreisetzung geprüft. Dies wurde mit Tabletten einer Bruchfestigkeit von 100 N durchgeführt, unabhängig von der verwendeten Presskraft.

Geräte

25 Analysenwaage BP 150 und *Trocknungswaage* (Sartorius, Göttingen, Deutschland), Exzenterpresse Korsch EK0 (Korsch, Berlin, Deutschland) mit Stempelsatz 10 mm bikonkav mit Prägung (Ritter, Hamburg, Deutschland), Bruchfestigkeitstester (Schleuniger, Solothurn, Schweiz), Zerfallstester ZT 6 (Erweka, Heusenstamm, Deutschland), Ultrapyknometer® 1000 (Quantachrome, Odelzhausen, Deutschland), Rasterelektronenmikroskop Hitachi S 2460 (Nissei Sangyo, Ratingen, Deutschland).

Versuchsbeispiele:Granulation schlecht benetzbarer Wirkstoffe

5

Die folgenden Versuche wurden ohne Begasung durchgeführt. Drei verschiedene schlecht benetzbare Substanzen wurden in hohen Konzentrationen mit geringen Mengen Polyvidon verarbeitet. Die Substanzen der Endmischung wurden der eingewogenen Menge an getrocknetem Granulat mit Ausnahme des Magnesiumstearats zugesetzt und für 5 Minuten im Turbulamischer bei 90 Umdrehungen pro Minute gemischt. Anschließend erfolgt die Zumischung des Schmiermittels für 2 Minuten. Die prozentualen Anteile der Endmischung sind als Anteile an der Gesamtmasse der Granulatmischung aufzufassen.

10

Rezeptur I

Granulat	Coffein, wasserfrei	97,5 %
	Polyvidon	2,5 %
Endmischung	Polyvidon, quervernetzt	3,0 %
	Magnesiumstearat	1,0 %
	Siliziumdioxid	0,5 %

15

Coffein ist relativ unkritisch bei der Granulation, weil es bis zu recht hohen Temperaturen stabil ist. Insofern konnte eine Granulation ab einer Wassermenge von 8 % realisiert werden. Die Granulation wurde bei 12 % Wasserzusatz und einer resultierenden Produkttemperatur von 51 °C durchgeführt.

20

Das Granulat war mit 10 g / s recht gut fließfähig und problemlos tabletierbar bei einer Restfeuchte von 1,4 %, wie das Presskraft- Bruchfestigkeits- Profil (Figur 6) belegt.

Die Zerfallszeit war mit 8 Minuten direkt nach der Tablettierung recht kurz, das Freisetzungprofil dieser Tabletten zeigt Figur 7. Die Tabletten neigten jedoch extrem zur

25

Nachhärtung. Bereits nach zwei Wochen Lagerzeit verlängerte sich die Freisetzungszeit um etwa das 60fache, die Zerfallszeit stieg auf 56 min. Daher musste eine Möglichkeit gefunden werden, diese Nachhärtung zu unterbinden oder wenigstens zu vermindern. Durch einen Zusatz von 5 % Cellulose konnte dieses Problem gelöst werden.

5 Hierdurch konnte eine Störung der Granulatstruktur herbeigeführt werden, die eine Nachhärtung zuverlässig unterband. Das Tablettier- und Freisetzungsverhalten war nahezu identisch mit dem bereits ermittelten. Die technologische Stabilität konnte bis zu einer Lagerzeit von sechs Monaten analytisch bestätigt werden. Eine Überprüfung nach diesem Zeitraum wurde nicht mehr durchgeführt.

10

Ein nahezu identisch aufgebautes Granulat wurde auf der Basis von Ibuprofen erstellt.

Rezeptur II

Granulat	Ibuprofen	92,0 %
	Cellulose	5,0 %
	Polyvidon	3,0 %
Endmischung	Polyvidon, quervernetzt	3,0 %
	Magnesiumstearat	0,5 %
	Siliziumdioxid	0,5 %

15 Ibuprofen hat einen relativ niedrigen Schmelzpunkt von 75 - 78 °C, so dass eine maximal zulässige Produkttemperatur von 40 °C festgelegt wurde.

Die Granulation erforderte 14 % Wasser und verlief über einen Versuchszeitraum von 4 Stunden völlig stabil. Die gute Fliessfähigkeit der Granulate konnte bestätigt werden, ebenso die einfache Tablettierbarkeit. Die Restfeuchte des Granulats vor Herstellung der Endmischung betrug 1,4 %. Das Freisetzungsprofil konnte ebenso bestätigt werden wie die Stabilität der Arzneiform über 6 Monate. Die Zerfallszeit lag bei 1,7 Minuten, was aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffs in Wasser nicht verwunderlich ist.

Zum direkten Vergleich wurde Mefenaminsäure unter Zusatz der identischen Hilfsstoffe granuliert.

Rezeptur III

Granulat	Mefenaminsäure	92,0 %
	Cellulose	5,0 %
	Polyvidon	3,0 %
Endmischung	Polyvidon, quervernetzt	3,0 %
	Magnesiumstearat	0,5 %
	Siliziumdioxid	0,5 %

5

Mefenaminsäure ist ein nahezu nicht benetzbarer Wirkstoff. Dennoch war eine nahezu vollständige Umhüllung des Wirkstoffs analog Rezeptur II zu erkennen. Die Granulation erforderte aufgrund der schlechteren Benetzbareit wesentlich mehr Wasser. Bei 10 einem Wasserzusatz von 22 % waren Produkttemperaturen von 75 °C gemessen worden, was für Mefenaminsäure jedoch kein Risiko darstellt.

Das Granulat war insgesamt feiner als bei Rezeptur II: durch die Trocknung hatten sich feine Spalten zwischen Wirkstoff und Bindemittel ergeben, so dass die Mefenaminsäure-Kristalle locker in das Bindemittelgerüst eingelagert waren und das Extrudat somit auch wesentlich brüchiger war. Dennoch war nach einer Trocknung auf eine 15 Restfeuchte von 1,1 % eine Tablettierung problemlos möglich.

Es wurde eine geringere Tablettenfestigkeit sowie eine verlängerte Freisetzung als bei 20 Rezeptur II festgestellt, die jedoch auf die geringere Benetzbareit bzw. geringe Löslichkeit der Mefenaminsäure verglichen mit Ibuprofen sowie deren unterschiedliche physikalische Eigenschaften zurückzuführen sind.

Somit konnte gezeigt werden, dass sich das vorgestellte System zur Granulation von Rezepturen verschiedenster Art eignet.

5 Granulation unter Einsatz von Stickstoff

In Tabelle 1 sind die Rezepturen wiedergegeben, die unter Stickstoffeinleitung granuliert wurden. Die Bestandteile der äußeren Phase sind prozentuale Anteile an der Granulatmasse. Alle Angaben in % (m/m)

10

Tabelle 1

	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Granulat						
Coffein wasserfrei						
Lactose monohydrat	82,5	80,0	70,0	82,0		
Mannitol					72,0	80,0
Maisstärke	14,6	15,0	15,0	5,0	10,0	
Cellulose			15,0	10,0	15,0	15,0
Polyvidon	2,9			3,0	3,0	
HPMC						5,0
Polyvidon, qv*		5,0				
äußere Phase						
Magnesiumstearat	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0
Siliciumdioxid, hochdispers						
Polyvidon, qv*	5,0	2,0	5,0		5,0	5,0
Carboxymethylcellulose, qv*				3,0		

Rezeptur IV ergab ein problemlos schäumbares Feuchtgranulat in Abhängigkeit von der Viskosität des Produktes. Diese lässt sich erwartungsgemäß über die eingesetzte Wassermenge steuern. Je geringer die Wassermenge ist, umso höher ist die Viskosität, und umso besser lässt sich das Gas einarbeiten. Die Porosität der Granulatstränge in

5 Abhängigkeit des Gasdruckes zeigt Figur 8.

Die Gesamtporosität der Mischung erscheint im Vergleich zu existierenden Literaturdaten von Granulaten sehr niedrig, jedoch ist hierbei zu bedenken, dass es sich um die Porosität eines Granulatstranges handelt und diese hier auch anders bestimmt wird als

10 die Porosität eines Haufwerks, die sich üblicherweise aus dem Verhältnis von wahrer Dichte zu Stampfdichte ergibt und damit die interpartikulären Hohlräume einschließt. Diese ergeben sich bei den vorliegenden Granulatsträngen jedoch erst durch die Siebung.

15 Die Porosität der Mischung steigt mit dem Gasdruck an, da die Druckdifferenz zwischen Gasdruck und Massedruck der Mischung unmittelbar vor der Austrittsöffnung der Granuliereinheit abnimmt und damit ein Transport des dispersen Systems durch den Austrittskanal erleichtert wird. Der Abfall der Porosität bei einem Gasdruck von 10 bar ist damit zu erklären, dass das Gas mehr oder weniger unkontrolliert austritt

20 und damit für die Porositätssteigerung nicht mehr zur Verfügung steht. Hier ist die obere Gasrückhaltegrenze des Systems erreicht, die sich aus dem Massedruck und der „Dichtigkeit“ der Granulatmischung und der Querschnittsfläche der Austrittsöffnung ergibt. Da unmittelbar vor dem Begasungskanal die zu passierende Querschnittsfläche der Granuliereinheit niedriger ist als an der Austrittsöffnung, wird hiermit ein Gas-

25 durchschlag entgegen der Extrusionsrichtung vermieden.

Der Restwassergehalt der Granulatstränge direkt nach Granulierung liegt bei etwa 10 %, die Produkttemperatur nimmt mit zunehmendem Gasdruck ab (von 56 auf 50 °C). Erwartungsgemäß korreliert die Produkttemperatur vornehmlich mit der eingesetzten

30 Wassermenge.

Durch die somit einstellbare Porosität ergab sich eine Beeinflussung der Bruchfestigkeiten. Dies zeigt Figur 9, die Presskraft beträgt 5, 10 bzw. 15 kN. Deutlich erkennbar

ist eine Zunahme der Bruchfestigkeiten, die jedoch nicht, wie zu erwarten wäre, mit steigender Porosität zunimmt, sondern ab einem Gasdruck von 4 - 6 bar wieder abfällt. Als Erklärung hierfür mag dienen, dass mit zunehmendem Gasdruck die Anzahl an durch Stickstoff erzeugten Kavitäten innerhalb der Granulatkörper zunimmt. Innerhalb dieser sind im Elektronenmikroskop nahezu unbenetzte Pulveranteile erkennbar, welche dann für die schlechter werdenden Tabletteneigenschaften verantwortlich sein können.

Die Zerfallszeit der Tabletten lag bei 10 – 12 Minuten für eine Bruchfestigkeit von 100 N, wobei der Wert recht unabhängig vom eingesetzten Gasdruck ist und vornehmlich mit der Bruchfestigkeit korreliert.

Die weiteren Parameter der Granulate sind Tabelle 2 zu entnehmen:

15 Tabelle 2

Gasdruck [bar]	0	2	4	6	8	10
Schüttdensität [g/cm ³]	0,65	0,63	0,63	0,61	0,60	0,58
Stampfdichte [g/cm ³]	0,77	0,75	0,70	0,72	0,69	0,69
Hausnerfaktor	1,189	1,179	1,108	1,184	1,143	1,195
Fließgeschwindigkeit [g/s]	9,46	10,73	9,48	10,10	10,13	10,17

Im Falle von Rezeptur V lagen die Parameter und insbesondere die Zerfallszeiten weitgehend im Bereich von Rezeptur IV bei 0 bar. Damit brachte der Einsatz von 20 quervernetztem Povidon in diesem Granuliersystem zunächst keinen Vorteil für die Zerfallszeit.

Rezeptur VI zeigte deutlich kürzere Zerfallszeiten von 6,5 Minuten, was aufgrund des hohen Celluloseanteils von 15 % zu erwarten war. Diese Mischung erforderte jedoch 25 etwa die doppelte Wassermenge verglichen mit Rezeptur IV. Eine Veränderung des eingesetzten Pulveranteils bei gleich bleibender Wasserzufuhr ergab eine Beeinflus-

sung des Presskraft – Bruchfestigkeits – Profils und – erwartungsgemäß – der Produkttemperatur. Die Zerfallszeit blieb annähernd unbeeinflusst.

Unter diesen Gesichtspunkten lieferte Rezeptur VII ein Granulat mit zufrieden stellen-
5 den Tablettier- und Zerfallseigenschaften sowie einem ausreichenden Gashaltevermö-
gen.

Die Rezepturen VIII und IX verdeutlichen den Einsatz anderer Füll- und Bindemittel.
Hier zeigte sich jedoch ein anderer Effekt als bei den vorangegangenen Rezepturen.
10 Bei Rezeptur VIII zeigte sich mit steigendem Gasdruck zunächst eine Abnahme der
Tablettenhärte, bei 6 bar nahm sie jedoch wieder zu.

Bei Rezeptur IX zeigte sich nach einem anfänglichen Abfallen der Tablettiereigen-
schaften die zu erwartende Steigerung der Bruchfestigkeit mit zunehmendem Gas-
15 druck. Die Zerfallszeit war aber erheblich kürzer, als zu erwarten war.

Somit konnte gezeigt werden, dass die Injektion von Stickstoff während der Granu-
lation einen Einfluss auf die Tablettierbarkeit der Granulate hatte.
20 Des weiteren wurde untersucht, inwiefern sich der Stickstoffdruck auf die Eigenschaf-
ten der Granulate und Tabletten auswirkte. Hierzu wurden zwei Ibuprofen-Mischun-
gen gewählt, wobei Kombinationen aus HPMC und Cellulose bzw. Amylomaisstärke
als Hilfsstoffzusatz verwendet wurden. Es wurden je 4 % Bindemittel und 8 %
Sprengmittel zugesetzt und mit 1,5 bzw. 3,0 bar Stickstoff beaufschlagt. Als Referenz
25 wurde ein identisches Granulat ohne Stickstoffzusatz hergestellt. Die verwendete Ibu-
profen-Charge (IBU) war IB1J584, BASF, Ludwigshafen. Bei Gaszusätzen über 3 bar
war die Abdichtungsgrenze der zu granulierenden Masse überschritten.

Wie Tabelle 3 zeigt, wurden massive Beeinflussungen des Zerfalls- und Freisetzungsvor-
30 verhaltens festgestellt:

Tabelle 3

IBU + HPMC + Cellulose			
Stickstoffdruck	ohne	1,5 bar	3,0 bar
Zerfallszeit [min]	33,0	47,9	61,6
MDT [min]	20,71	34,43	46,61

IBU+ HPMC + Stärke			
Stickstoffdruck	ohne	1,5 bar	3,0 bar
Zerfallszeit [min]	17,9	45,2	52,2
MDT [min]	25,6	27,4	31,6

5

Erstaunlich ist, dass die Zerfallszeit teils wesentlich größer als die ermittelte mittlere Auflösezeit (Mean Dissolution Time: MDT) war, was sich aus einer allmählichen Auflösung der Arzneiform ohne vorangegangenen vollständigen Zerfall ergab.

Die Gründe dieser Beeinflussungen lieferten die Rasterelektronenmikroskopie-

10 Aufnahmen, die unter steigendem Gasdruck einerseits eine Zunahme an Anzahl und Größe der erkennbaren Gaskavitäten auswiesen, was wiederum die Porositätsmessungen wenig plausibel erscheinen ließ. Zum anderen war aber auch erkennbar, dass innerhalb der Kavitäten nahezu unbenetzte Wirkstoffpartikel vorlagen. Zunächst erschien dies unwahrscheinlich, da bereits mit dem Passieren des mittleren Anlauftrings
 15 und damit vor Eintritt des Stickstoffs die Granulation hätte abgeschlossen und die Wirkstoffpartikel mit Bindemittel hätten umhüllt sein müssen. Jedoch handelte es sich bei dem hier verwendeten Ibuprofen um eine stark lipophile Substanz, die somit eher in Wechselwirkung mit dem unpolaren Gas als mit dem hydrophilen Bindemittel treten konnte, womit der Stickstoff in die Lage versetzte wurde, die verwendete HPMC
 20 vom Wirkstoff zu verdrängen.

Dies hat weitreichende Konsequenzen für den Gaseinsatz, der somit bei diesem Granulatyp definitiv als unvorteilhaft bei der Herstellung schnell zerfallender Tabletten ist. Dennoch ist eine Beeinflussbarkeit der Wirkstofffreisetzung gegeben, ohne die

Tablettierbarkeit maßgeblich zu verändern bzw. zu verlängern, so dass der Einsatz von Stickstoff nicht generell als uninteressant betrachtet werden sollte. Vielmehr ist hier ein Instrument gegeben, mit dem sich u.U. die Wirkstofffreigabe von hoch konzentrierten Retardarzneiformen ohne Veränderung der Grundrezeptur steuern lässt.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die innige Durchmischung der zu granulierenden Substanzen, woraus eine besonders homogene Verteilung der Inhaltsstoffe in dem sich ergebenden Granulat resultiert. Durch die erfindungsgemäß vorgesehene Einleitung von Gas in die gebildete Granuliermasse kann dieser eine gewünschte Porosität verliehen werden, so daß es mit dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich wird, die Freisetzung von in den Granulaten enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoffen aus den endgültigen Arzneiformen, beispielsweise Tabletten, zu beeinflussen.

10
15

ANSPRÜCHE

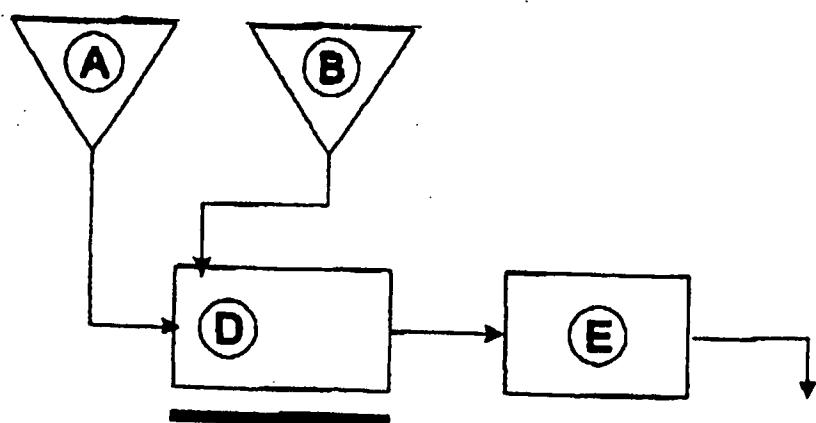
1. Verfahren zur Herstellung von Granulaten umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, umfassend das Einbringen des zu granulierenden Pulvers bzw. Pulvergemisches in einen Extruder, die Zugabe von Granulierflüssigkeit zur Bildung einer Granuliermasse sowie das Kompaktieren der Granuliermasse.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß nach dem Kompaktieren der Granuliermasse ein Gas oder Gasgemisch in die Granuliermasse eingeleitet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß zur Dosierung des pulverförmigen Ausgangsstoffes eine gravimetrische Dosierschnecke verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß zum Einbringen des Pulvers in den Extruder eine Zellradschleuse verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2-4,
dadurch gekennzeichnet, daß das in die Granuliermasse eingeleitete Gas Stickstoff ist.
6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß das erzeugte Granulat des weiteren gesiebt und/oder getrocknet und/oder mit weiteren Bestandteilen vermischt wird.
7. Vorrichtung zur Herstellung von Granulaten umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, umfassend einen Extruder sowie eine Einrichtung zur Dosierung des zu granulierenden Pulvers oder Pulvergemisches.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7, des weiteren umfassend eine Einrichtung zum Einleiten von zur Granulierung erforderlicher Flüssigkeit.

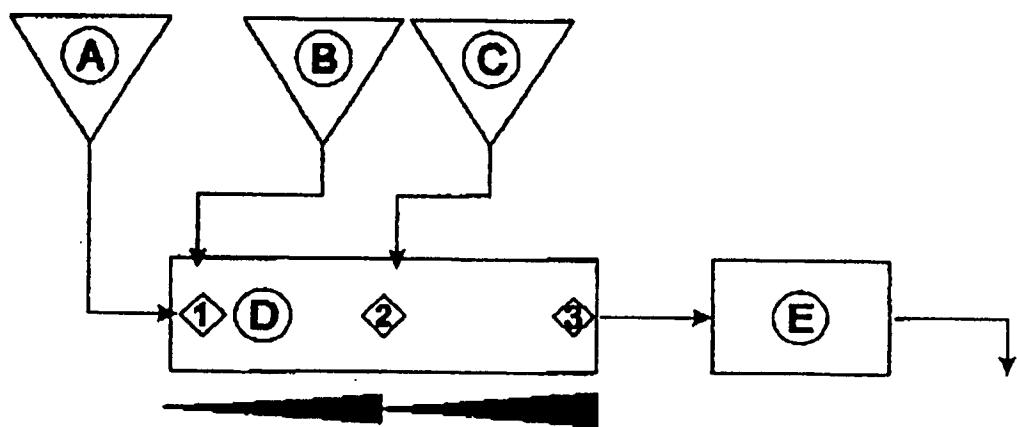
9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, des weiteren umfassend eine Vorrichtung zum Einleiten eines Gases in die Granuliermasse.

10. Granulat umfassend mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, hergestellt mittels eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1-6.

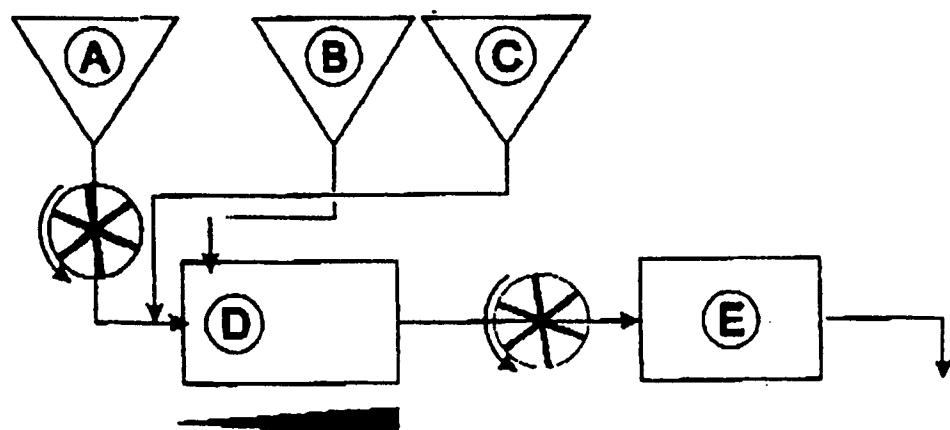
10 11. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend ein Granulat nach Anspruch 10.



Figur 1

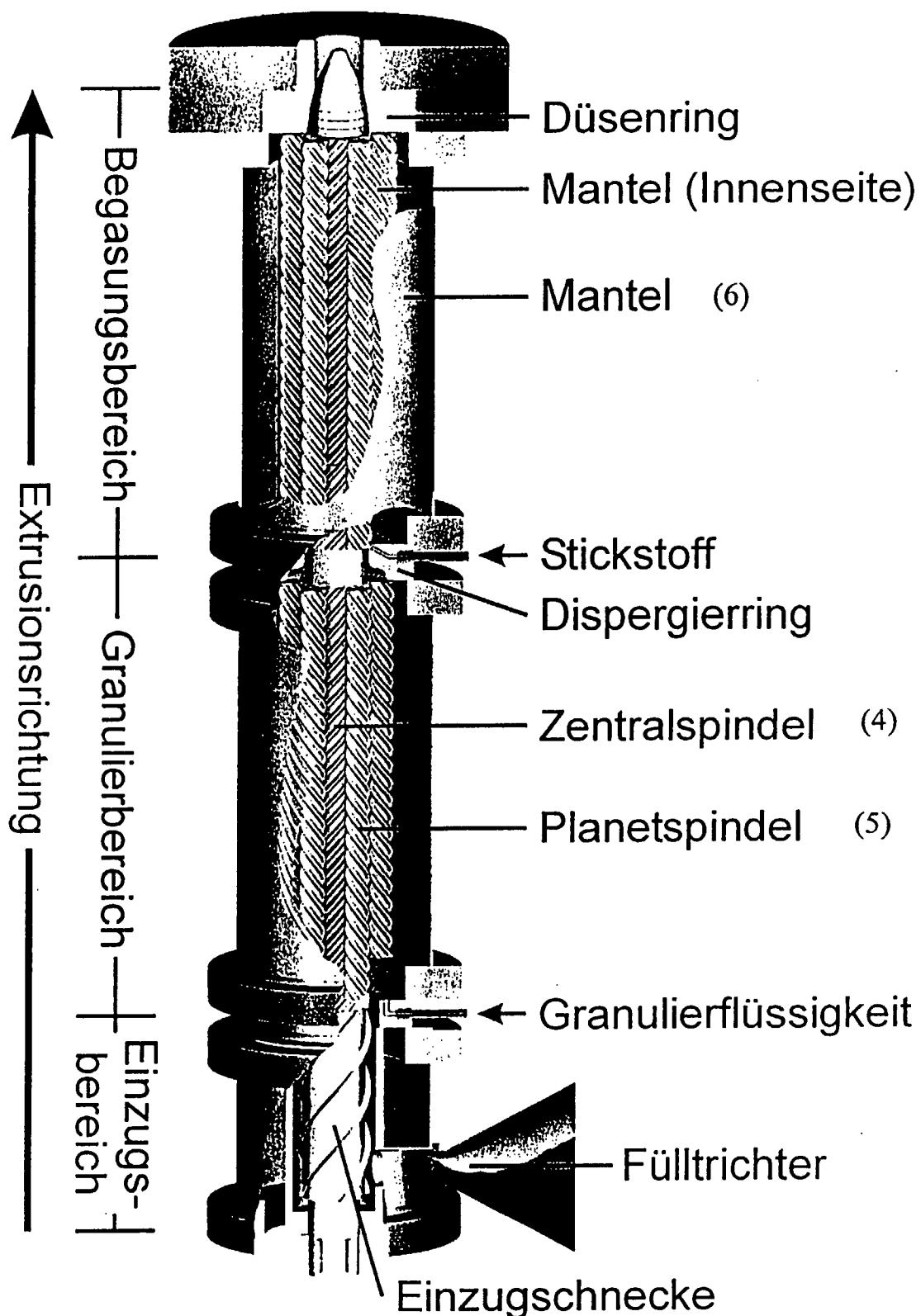


Figur 2

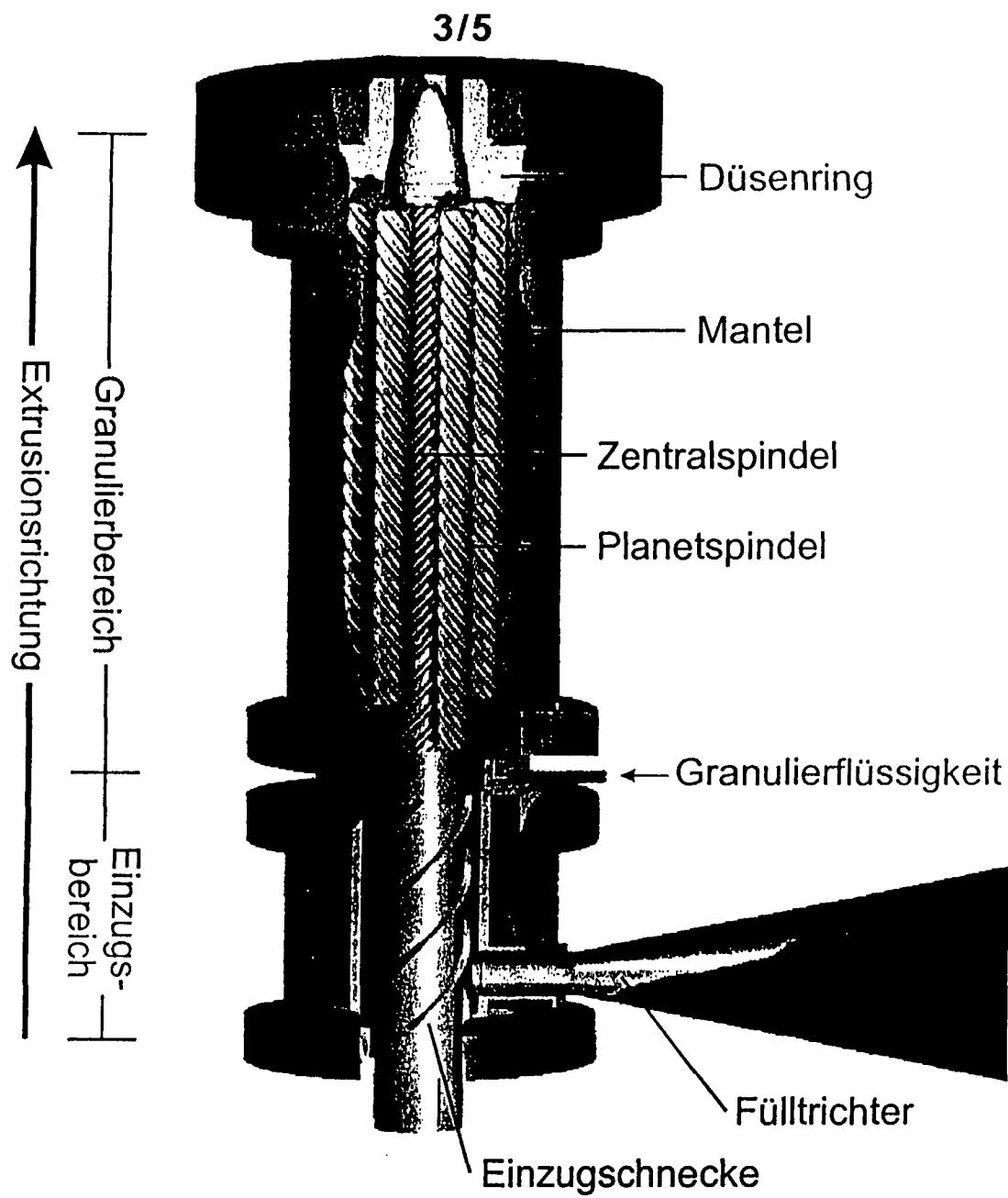


Figur 3

2/5

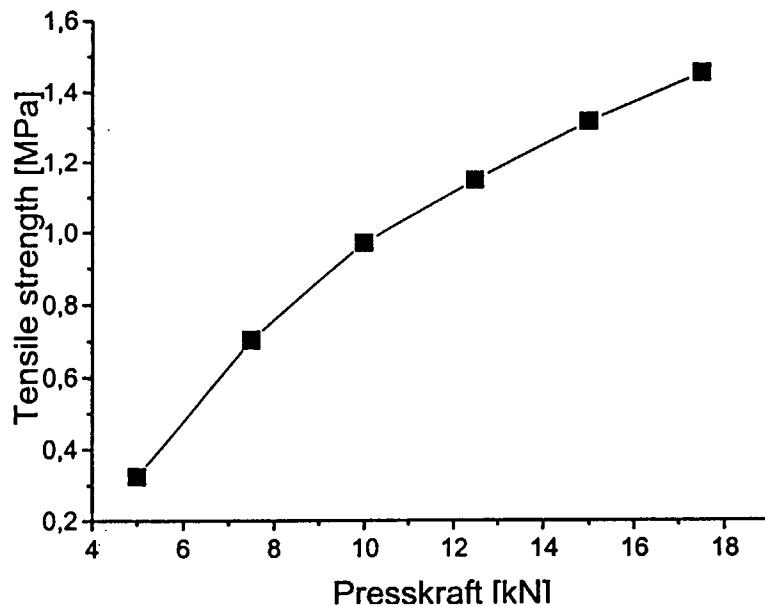


Figur 4

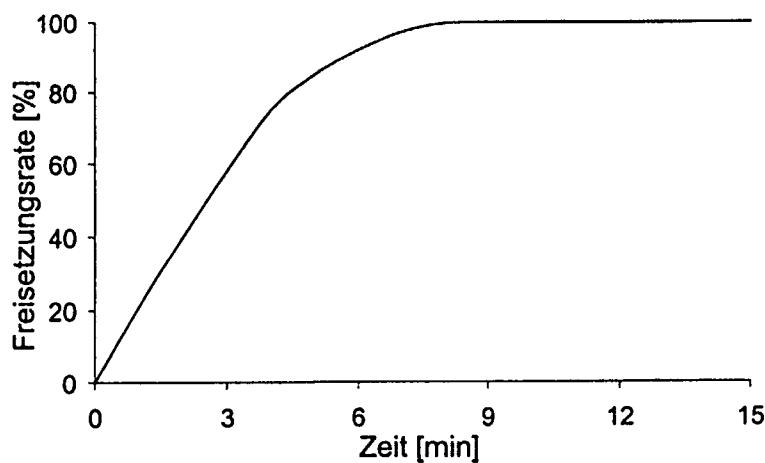


Figur 5

4/5

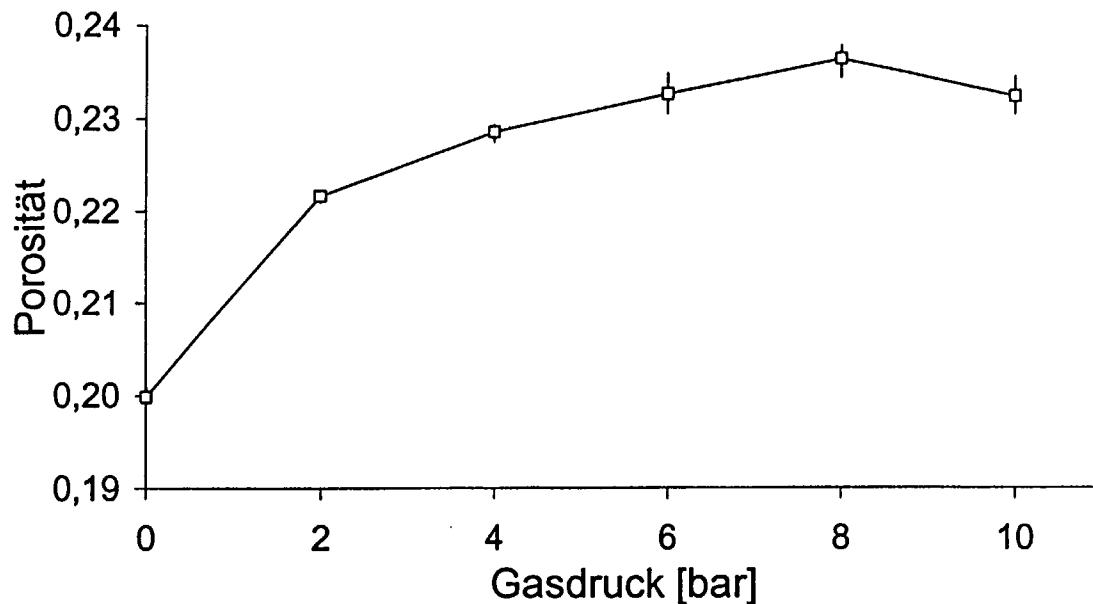


Figur 6

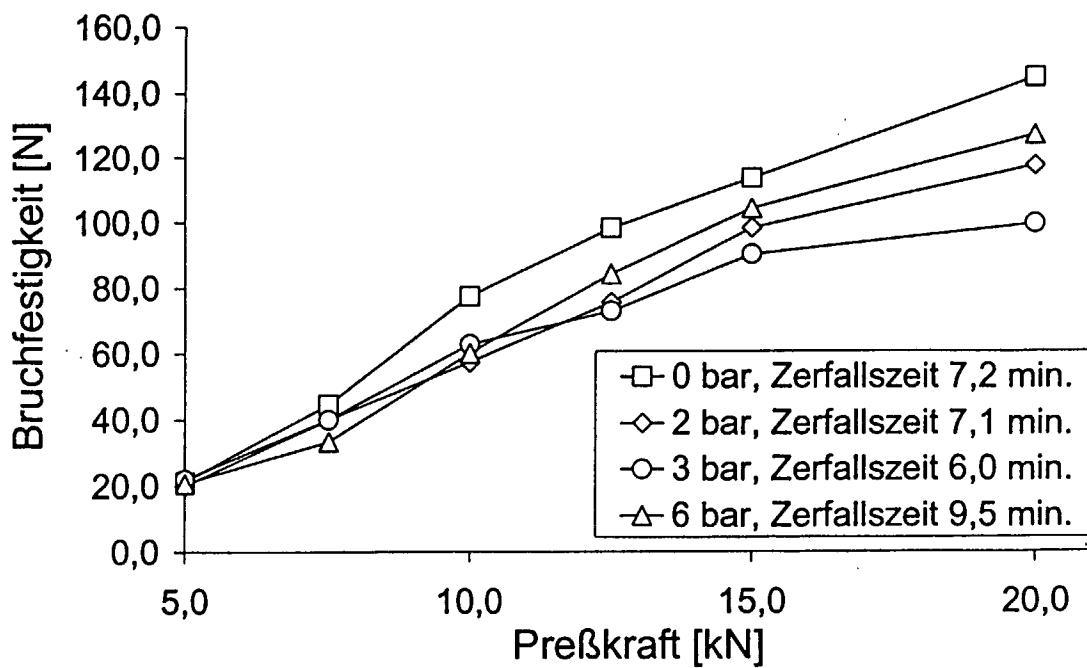


Figur 7

5/5



Figur 8



Figur 9